

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 小山 行秀
横浜市立大学大学院 医学研究科 医科学専攻

審査委員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	五嶋 良郎
副査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	田中 章景
副査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	川原 信隆

博士の学位論文審査結果の要旨

学位論文名： Studies on gamma-aminobutyric acid A (GABAA) Receptor-mediated excitatory actions induced by midazolam and propofol in neonatal rats.

幼若ラットにおけるミダゾラムおよびプロポフォールによる GABAA 受容体を介する神経興奮作用に関する研究

学位論文の要旨

成熟脳とは異なり、幼若脳においては細胞内にクロールイオンを取り込む $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ cotransporter isoform 1 (NKCC1) が細胞外にクロールイオンを汲みだす $\text{K}^+\text{-Cl}^-$ cotransporter isoform 2 (KCC2) より有意に多く発現するために幼若脳における GABA 作用性の興奮が生じる。今回の研究では GABAA 受容体作用性麻酔薬であるミダゾラムが興奮を惹起し、それは NKCC1 選択的阻害薬のブメタニドにより阻害されるか否か、また、ブメタニドが幼若ラットにおけるミダゾラムの鎮静効果を増強するか否か検討した。その結果、成熟ラットと比較して、幼若ラットにおいてミダゾラムは海馬 CA3 領域で NKCC1 依存性に興奮を惹起し、その鎮静作用を減弱化する可能性が示された。

以上の研究報告の後、以下の質疑応答がなされた。

まず、田中副査より以下の質問があった。

1. 新生児は成人と比べて全身麻酔薬が効きにくいのか。
2. 今回の研究はそのバックグラウンドについての解明を目的とした研究なのか。
3. ブメタニドの臨床応用について。小児麻酔での併用ということはないのか。
4. ブメタニドは利尿薬であるが、例えば、安全に脳内の NKCC1 のみを阻害薬があったら小児麻酔領域に臨床応用できないか。

これらに対し、申請者は以下のように回答した。

1. その通りであり、麻酔科学の教科書にも記載されている。
2. クロールトランスポーターの発現の未熟性だけでは小児が成人に比べて全身麻酔薬が効きにくいということの説明のすべてはできないが、重要な因子であると考えられ、これら事実の解明の一助とすることを目的として今回の実験を施行した。
3. 現在のところ麻酔での併用は認めない。しかし、小児の重症てんかんの治療においてアメリカでは、抗てんかん薬の前投薬としてブメタニドを既に使用している。
4. 2013 年に KCC2 の特異的 activator の CLP290 という化合物が開発され、今後臨床応用が可能か否か動物実験レベルからの検討が期待されている。

次に川原副査より以下の質問があった。

1. 今回の研究は幼若ラットにおける麻酔薬の鎮静作用の検討であるが、なぜ、海馬 CA3 領域に照準を当てたのか。
2. 麻酔薬の鎮静作用への寄与として、海馬は寄与が低いのではないか。
3. 過去の報告で、幼若ラットに麻酔薬を暴露させると脳に広範なアポトーシスが生じることが多く示されているが、特にどこの部位でアポトーシスが生じているのか。

これらに対し、申請者は以下のように回答した。

1. 当初は全身麻酔薬の幼若脳に対する長期予後への悪影響（成長後の記憶、学習能の悪化）の機序を解明するための実験を予定していたため、海馬 CA3 領域に照準を当てた。
2. 過去の報告で、海馬が睡眠や鎮静にある程度関与していることは示唆するものもある。
3. 脳全体のホモジネートでの Caspase-3 等の上昇は頻繁に示されている。また、特定部位としては、タネル染色などで幼若脳の脳皮質、海馬でアポトーシスが生じることが過去の報告で示されている。

最後に五嶋主査より以下の質問があった。

1. プロポフォール、ミダゾラムともに GABAA 受容体作用性麻酔薬ではあるが、受容体という観点からすると、両者は完全に同一系統の薬剤ではない。なぜ、今回の実験ではこの二つを使用し検討したのか。
2. 臨床小児麻酔領域において、GABAA 受容体作動性麻酔薬以外のものを使用するなどの取り組みは考えられないか。

これらに対し申請者は以下の通り回答した。

1. プロポフォールは純粋な GABAA 受容体作用薬であり、一方でミダゾラムは、GABAA 受容体作用薬であると同時に、ベンゾジアゼピン受容体作用薬でもある。ただ、過去の研究から、ミダゾラムも GABAA 受容体にも大きく作用することは明らかになっており、ともに臨床麻酔では頻用されるため今回検討した。
2. 例えば、NMDA 受容体作用薬であるケタミンを使用するという選択肢は考えられるが、ケタミンには下のような副作用がある。1) 悪夢 2) 口腔内分泌物の増加 3) 嘔吐。特に 1), 2) が臨床上問題となるため、第一選択薬になることはまれである。

本研究は、臨床で頻用される 2 つの GABAA 作動性麻酔薬であるミダゾラムとプロポフォールが未熟脳に及ぼす影響を、NKCC1 に着目して多方面から明らかにしたところに独創性があり、今後の発展も期待できる研究内容である。申請者は全ての実験を自らこなし、審査委員の質問にも適切に回答した。以上より、本学位申請研究は学位授与に値すると判断した。